

氏 名	朝 田 良 子
学 位 の 種 類	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 5796 号
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学 位 論 文 名	制がん効果を有する物質の探索およびハイパーサーミアの併用効果とそのメカニズム
論文審査委員	主 査 教授 田辺利住 副 査 教授 東 雅之 副 査 教授 長崎 健

論 文 内 容 の 要 旨

抗がん効果があり副作用の低い薬剤を開発するために、エールリッヒ腹水がん (EAT) 細胞とヒト舌がん (HSC-4) 細胞の細胞死を指標として、各種化合物のスクリーニングを行うとともにハイパーサーミアとの併用効果を調べた。また抗がん作用のメカニズムの解析も行った。

序章では、研究の背景と目的を述べた。

第 1 章では、自製装置で製造したナノバブル水素水が、単独で EAT 細胞の増殖を抑制すること、プラチナ-ポリヴィニルピロリドン複合体の添加で効果が 2 倍以上になることを示した。この制がん効果がハイパーサーミアとの併用で高められることを示した。また、ナノバブル水素水処理で、細胞の変形や膜表面の微絨毛の消失、アポトーシスの誘導が生じていることを明らかにした。

第 2 章では、 δ -アルキルラクトンの中で最も炭素数が多い飽和ラクトンである δ -ヘキサデカラクトン (DH16:0) が、最も細胞内取込み量が多く、最も高い制がん効果を示すことを明らかにした。さらにハイパーサーミアを併用することで、DH16:0 の膜透過性が促進され、細胞内取込み量が増加し、より高い制がん効果が得られることを示した。

第 3 章では、麝香動物の生殖腺分泌液に含まれる大環状ケトンの中で 炭素数が多い不飽和ケトンである (Z)-9-シクロヘプタデセン-1-オン (Hp17:1) が最も高い制がん効果を有することを示した。Hp17:1 はがん転移能測定に相当する浸潤試験においても、がん細胞の浸潤を最も強く抑制すること、さらにハイパーサーミア併用でその効果が 3 倍になることを明らかにした。

第 4 章では、洗剤に使われる香料成分のトナリドが抗がん効果を有し、ハイパーサーミア併用により効果が増強されることを示した。また、EAT 細胞移植マウスにおけるトナリドの延命効果を明らかにした。

第 5 章では、アスコルビン酸 (Asc) の 6 位パルミトイル化誘導体 (A6-P) が、Asc の約 1/10 濃度で、HSC-4 細胞の増殖を抑制すること、さらにハイパーサーミア併用でその効果が増強されることを示した。また、ハイパーサーミア併用でアスコルビン酸ラジカル (AscR) の急激な増加が見られ、A6-P の制がん効果が AscR の細胞障害作用によることを示した。

第 6 章では、Asc の 2 位のリン酸または脂肪酸エステル化、6 位の脂肪酸エステル化を組合せた各種誘導体の制がん効果とハイパーサーミア併用効果について調べた結果について述べた。最も高い制がん効果を示した 6 位脂肪酸がパルミチン酸、2 位がリン酸エステルである誘導体 (APPS) は、正常ヒト皮膚線維芽細胞に対しては、高濃度にしても生存率を低下させないことから、副作用の低い抗がん剤としての可能性を示唆した。

最後に以上の研究結果を総括した。

論文審査の結果の要旨

がんは我が国の死亡原因の1位を占め、有効かつ患者のQOLを損なわない治療法が渴望されている。著者は抗がん効果が高く、副作用の少ない治療法の開発をめざし、各種物質の抗がん作用並びにハイパーサーミアとの併用効果を調べるとともに、それらの抗がん作用のメカニズムの解析を行った結果を本論文にまとめている。

1章では、自製装置で製造したナノバブル水素水が、がん細胞の増殖を抑制すること、プラチナ-ポリヴィニルピロリドン複合体の添加やハイパーサーミアとの併用で効果がさらに高まることを示している。また、ナノバブル水素水処理により、がん細胞の変形や膜表面微絨毛の消失、アポトーシス誘導が起こることを明らかにしている。

2章では、 δ アルキルラクトン特に δ -ヘキサデカラクトンが、細胞内に多く取り込まれ、高い制がん効果を示すこと、ハイパーサーミアを併用すると薬剤の膜透過性がさらに上昇しより高い制がん効果を示すことを明らかにしている。

3章では、麝香動物由来大環状ケトンの中で炭素数が多く、不飽和ケトンである(Z)-9-シクロヘプタデセン-1-オンが最も高い制がん効果並びにがん細胞浸潤抑制効果を有すること、さらにハイパーサーミア併用でこれらの効果が上昇することを明らかにしている。

4章では、洗剤の香料成分のトナリドが抗がん効果を有し、ハイパーサーミア併用により効果が増強されることに加え、担がんマウスで延命効果を有することを示している。

5章では、アスコルビン酸(Asc)の6位パルミトイル化誘導体が、Ascの約1/10濃度で、がん細胞増殖を抑制すること、さらにハイパーサーミアを併用するとアスコルビン酸ラジカルが増加し、効果が増強されることを明らかにしている。

6章では、Ascの2位のリン酸または脂肪酸エステル化、6位の脂肪酸エステル化を組合せた各種誘導体の制がん効果とハイパーサーミア併用効果を調べた結果、6位がパルミチン酸、2位がリン酸エステルの誘導体が、最も高い抗がん効果を示す一方、正常細胞には影響を与えないことを明らかにしている。

以上のように、本論文著者は、ナノバブル水素水、香料成分、アスコルビン酸誘導体の抗がん作用とハイパーサーミア併用効果について研究を行ない、抗がん剤として有望な物質を見出している。これらの研究成果はがんの治療法の開発や細胞工学の進展に寄与するところが大きい。よって本論文の著者は博士(工学)の学位を受ける資格を有するものと認める。